

## *Development of a Dual-Targeted Oral Delivery System for Mesalazine and Acetaminophen*

Fatemeh Soltani<sup>1</sup>,  
Reihaneh Arghand<sup>2</sup>,  
Ghazaleh Mehdipour<sup>2</sup>,  
Hossein Shahdadi Sardou<sup>1</sup>,  
Ali Mohammadi<sup>3</sup>,  
Abbas Akhgari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associate professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> PharmD, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad university of Damghan, Damghan, Iran

<sup>3</sup> Associate professor, Department of Food and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 22, 2024; Accepted December 11, 2024)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic and recurrent inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, classified into two main categories: ulcerative colitis and Crohn's disease. Mesalazine is the most commonly prescribed drug for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD); however, its rapid absorption in the small intestine reduces its local effects in the colon. The use of mesalazine in coated pellet form as a multi-unit drug delivery system may enhance its effectiveness compared to conventional pharmaceutical forms such as tablets. Arthritis is one of the extra-intestinal manifestations of IBD, which can be alleviated by acetaminophen. The aim of this study is to design a multi-unit oral drug delivery system (pellets) that simultaneously delivers mesalazine to the large intestine and acetaminophen to the stomach.

**Materials and methods:** In this experimental study, mesalazine pellets were prepared using the extrusion-spheronization method and coated with pH-dependent polymers (Eudragit® L100 and Eudragit® S100) as well as a combination of time-dependent (Eudragit® RS) and pH-dependent polymers (Eudragit® L100). Drug release was evaluated in simulated gastrointestinal environments, and the optimal formulations were identified. Subsequently, acetaminophen was loaded onto the optimized pellets using a fluid bed coater. The drug release profile was assessed using a continuous dissolution testing method. Thermal analysis, infrared spectroscopy, mechanical testing and scanning electron microscopy were performed to evaluate the physicochemical properties and investigate potential interactions.

**Results:** Pellets coated with 40% Eudragit® RS and 60% Eudragit® L100, as well as those coated with 100% Eudragit® S100, were found to be more suitable for colon drug delivery than other formulations. Continuous dissolution testing showed that acetaminophen was released in a pH 1.2 environment within 2 hours, while mesalazine remained intact and reached the large intestine. Physicochemical tests indicated that the pellets had a smooth surface, uniform coating, and appropriate hardness, with no detectable interactions between the drugs and excipients.

**Conclusion:** This study demonstrated that the optimized formulation effectively enables the targeted delivery of acetaminophen to the stomach and mesalazine to the colon in a single dosage form.

**Keywords:** Mesalazine, colon drug delivery, inflammatory bowel disease, acetaminophen, pellet, time-dependent, pH-dependent

**J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 68-82 (Persian).**

**Corresponding Author: Abbas Akhgari** - Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.  
(E-mail: akhgaria@mums.ac.ir)

## طراحی سیستم خوراکی برای دارو رسانی هدفمند همزمان مزالازین و استامینوفن

فاطمه سلطانی<sup>۱</sup>  
ریحانه ارغند<sup>۲</sup>  
غزاله مهدی پور<sup>۲</sup>  
حسین شهدادی ساردو<sup>۱</sup>  
علی محمدی<sup>۳</sup>  
عباس اخگری<sup>۱</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری‌های التهابی روده (IBD) اختلالات التهابی مزمن و عود کننده دستگاه گوارش هستند که به دو دسته اصلی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون تقسیم می‌شوند. مزالازین رایج‌ترین دارو برای درمان بیماری التهابی روده (IBD) است، اما جذب سریع آن در روده کوچک اثرات موضعی آن در کولون را کاهش می‌دهد. استفاده از پلت‌های روکش شده مزالازین به عنوان یک سیستم دارو رسان چند جزئی در مقایسه با اشکال دارویی معمولی مانند قرص‌ها می‌تواند سبب بهینه شدن درمان دارویی با مزالازین شود. آرتزیت یکی از تظاهرات خارج روده‌ای IBD است که با استامینوفن تسکین می‌یابد. این مطالعه با هدف طراحی یک سیستم دارورسانی خوراکی چند واحدی (پلت) است که همزمان مزالازین را به روده بزرگ و استامینوفن را به معده برساند.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، پلت‌های مزالازین با پلیمرهای وابسته به pH (اودراژیت L100 و S100) و نیز تلفیق پلیمرهای وابسته به زمان (اودراژیت RS) و pH (اودراژیت L100) روکش شدند. رهش دارو در محیط‌های مشابه دستگاه گوارش ارزیابی و فرمولاسیون‌های بهینه تعیین شدند. سپس استامینوفن روی پلت‌های بهینه با دستگاه روکش دهی بستر سیال بارگذاری شد. پروفایل رهش داروها با تست انحلال پیوسته ارزیابی شد. تست‌های آنالیز حرارتی، طیف سنجی مادون قرمز، تست مکانیکی و آنالیز تصویری برای بررسی خواص فیزیکوشیمیایی و تداخلات احتمالی انجام شد.

**یافته‌ها:** پلت‌های با روکش ۴۰ درصد اودراژیت RS و ۶۰ درصد اودراژیت L و نیز پلت‌های با روکش ۱۰۰ درصد اودراژیت S100 برای دارورسانی به کولون مناسب‌تر از سایر فرمولاسیون‌ها بودند. تست انحلال پیوسته نشان داد استامینوفن در محیط با pH ۱/۲ طی ۲ ساعت آزاد شد، در حالی که مزالازین آزاد نشده و به روده بزرگ رسید. تست‌های فیزیکوشیمیایی نشان دادند پلت‌ها دارای سطح صاف، روکش یکنواخت و سختی مناسب هستند و تداخلی بین داروها و مواد جانی وجود ندارد.

**استنتاج:** این مطالعه نشان داد فرمولاسیون منتخب توانایی دارورسانی هدفمند استامینوفن به معده و مزالازین به کولون را دارد.

**واژه‌های کلیدی:** مزالازین، دارورسانی به کولون، بیماری التهابی روده، استامینوفن، پلت، وابسته به زمان، وابسته به pH

E-mail: akhgaria@mums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** عباس اخگری - مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. دکترای حرفه‌ای داروسازی، دانشکده داروسازی واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

۳. دانشیار، گروه کنترل غذا و دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۹/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۹/۲۱

## مقدمه

بیماری التهابی روده (IBD) یک بیماری مزمن است که موجب التهاب دستگاه گوارش می‌شود (۱). بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) دو نوع اصلی IBD هستند و علائم این بیماری درد، خون‌ریزی، خستگی و کاهش وزن است (۲،۳). ۵-آمینوسالیسیلیک اسید رایج‌ترین داروی تجویز شده برای درمان IBD است (۴).

جذب فرم خوراکی ۵-ASA معمولاً در ناحیه فوقانی روده، سریع و گسترده است (۵). جذب این دارو در این ناحیه از دستگاه گوارش عامل برخی از عوارض جانبی است و می‌تواند منجر به غلظت کم دارو به صورت موضعی در ناحیه کولون و در نتیجه کارایی کم آن در درمان IBD شود. بنابراین دارو رسانی هدفمند ۵-ASA به روده بزرگ می‌تواند موجب کاهش این مشکلات شود (۶). تظاهرات خارج روده‌ای (EIMs) در بیماری التهابی روده (IBD) شایع هستند (۷). آرتريت یکی از تظاهرات خارج روده‌ای IBD است که درد از علائم آن می‌باشد و دو مورد از رایج‌ترین داروهای مورد استفاده برای تسکین درد آرتريت، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و استامینوفن هستند (۸،۹).

سیستم‌های دارورسانی به کولون برای درمان موضعی بیماری‌های کولون از جمله سرطان کولورکتال، سندرم روده تحریک‌پذیر و بیماری التهابی روده (IBD) مفید هستند (۱۰). آزادسازی هدفمند دارو در محل کولون، از طریق جذب کم‌تر یا عدم جذب دارو در روده کوچک، امکان دستیابی به غلظت بالای دارو در محل بافت‌های آسیب دیده و عوارض جانبی سیستمیک کم‌تر را فراهم می‌کند (۱۱). استراتژی‌های مختلفی برای دارورسانی به کولون مورد استفاده قرار گرفته است که می‌توان به، استفاده از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر که به تغییرات pH پاسخ می‌دهند، سیستم‌های وابسته به زمان، سیستم‌های دارورسانی وابسته به فشار، فرمول‌های مبتنی بر پلی ساکارید، سیستم‌های کنترل‌اسمزی، سیستم‌های زیست‌چسب، هدف‌گیری التهاب و پیش‌داروها، اشاره

کرد (۲۰-۱۲). در مطالعه حاضر، از سیستم‌های وابسته به pH، و همچنین تلفیق سیستم‌های وابسته به pH و سیستم‌های وابسته به‌زمان برای دارورسانی به ناحیه کولون استفاده گردید. کاپلیمرهای اودراژیت می‌توانند در دارورسانی هدفمند به کولون مورد استفاده قرار بگیرند (۲۱). در این مطالعه از اودراژیت L و S به عنوان سیستم وابسته به pH و اودراژیت RS به عنوان سیستم وابسته به زمان استفاده شد. یکی از مشکلات بیماران مبتلا به IBD تعدد داروهای مصرفی در طول روز است. بنابراین طراحی یک سیستم دارورسانی که بتواند دو دارو را به طور همزمان به بخش‌های مختلف دستگاه گوارش برساند، مطلوب خواهد بود. پلت‌ها از جمله فرم‌های دارویی هستند که این قابلیت را دارند زیرا می‌توانند لایه‌های مختلفی در سطح خود داشته باشند، لذا امکان جداسازی مواد ناسازگار را فراهم می‌کنند (۲۲). به علاوه سیستم‌های چند جزئی در مقایسه با اشکال دارویی تک واحدی برای دارورسانی به کولون مطلوب هستند (۲۳). هدف از این مطالعه طراحی یک سیستم دارو رسانی خوراکی چند واحدی (پلت) حاوی مزالازین و استامینوفن به منظور دارورسانی هدفمند استامینوفن به معده و مزالازین به روده بزرگ در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) است.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش تجربی، بر اساس کد مصوب اخلاق به شماره IR.MUMS.PHARMACY.REC.1400.067 انجام شده است. مزالازین از شرکت داروسازی کوثر (تهران، جمهوری اسلامی ایران) و استامینوفن از شرکت داروسازی عیبی (تهران، جمهوری اسلامی ایران) تهیه شده است. Eudragit RS PO و Eudragit L100 و Eudragit S100 توسط شرکت اکبریه (تهران، جمهوری اسلامی ایران) اهدا شد. پلی وینیل پیرولیدون (PVP K30) از شرکت فلوکا (شارلوت، ورث کارولینای ایالات متحد) تهیه شد. لاکتوز مونوهیدرات، آویسل PH 101، تری اتیل سیترات (TEC) و تالک از شرکت

پارامترهای Elastic Modulus و سختی در این تست بررسی شدند و نتایج به صورت میانگین گزارش شدند.

روکش دهی پلت های خام مزالازین با محلول پلیمر اودراژیت

محلول های مختلف روکش دهی مطابق با جدول شماره ۱ در حلال حاوی آب و اتانول (۴:۱) به گونه ای تهیه شد که غلظت پلیمر در محلول ۱۰ درصد باشد. به منظور ایجاد روکش یکنواخت تر و جلوگیری از چسبندگی، تری اتیل سیترات (معادل ۱۰ درصد وزن پلیمر) و تالک (معادل ۵ درصد وزن پلیمر) به این محلول اضافه شد. روکش دهی با استفاده از دستگاه روکش دهی بستر سیال (Glatt Haltigen-Uniglat، آلمان) تحت شرایط خاص (دمای هوای ورودی ۳۵ درجه سانتی گراد، دمای هوای خروجی ۳۰ درجه سانتی گراد، قطر نازل ۱ میلی لیتر، فشار هوای ورودی ۲ بار و سرعت جریان محلول روکش دهی ۵ تا ۱۰ میلی لیتر بر دقیقه) انجام گردید.

جدول شماره ۱: ترکیب پلیمرهای مورد استفاده در محلول روکش دهی

نوع و درصد اودراژیت		نام فرمولاسیون	
L100	S100	RS	
۱۰۰		۰	F1
۶۰		۴۰	F2
۲۰		۸۰	F3
۰	۱۰۰		F4
۵۰	۵۰		F5
۷۰	۳۰		F6

تست انحلال پلت های روکش شده با اودراژیت

برای تعیین پروفایل رهش مزالازین از پلت های روکش شده، تست انحلال در ۹۰۰ میلی لیتر از بافر پتاسیم فسفات با pH های ۶/۵، ۷/۲ و ۶/۸ (مشابه قسمت های مختلف از روده کوچک و کولون) به مدت ۱۰ ساعت و ۹۰۰ میلی لیتر اسید HCl با pH ۲/۱ (مشابه محیط معده) به مدت ۲ ساعت با استفاده از دستگاه تست انحلال مدل سبید (Electro Farmed Azin Gostar TD06، ایران) انجام شد. دمای محیط انحلال  $37 \pm 0.5$  درجه سانتی گراد

مرک (فرانکفورت، آلمان) خریداری شد. اتانول از شرکت مجتمع شیمیایی صنعتی دکتر مجللی (ساوه، جمهوری اسلامی ایران) خریداری شده است.

تهیه ی پلت حاوی مزالازین

مخلوط پودری حاوی ۵۰ درصد مزالازین، ۳۰ درصد آویسل pH ۱۰.۱، ۱۷ درصد لاکتوز مونوهیدرات و ۳ درصد PVP k30 توسط مخلوط کن مخروطی (Fuma-1877، ژاپن) به مدت ۱۰ دقیقه مخلوط شد. سپس مقدار کافی آب مقطر به آرامی به آن اضافه شد تا توده مرطوبی حاصل شود. خمیر به دست آمده به دستگاه اکسترودر (Dorsatech EX-01، ایران) با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه منتقل شد. اکسترودهای به دست آمده سپس به دستگاه اسفرونایزر (Dorsatech EX-01، ایران) با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه انتقال داده شدند و به مدت ۳ دقیقه اسفرونایز شدند. اسفروئیدها جهت خشک شدن به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند.

تست تعیین محتوای دارویی

مقدار ۱۰۰ میلی گرم پلت با استفاده از ترازوی ۴ صفر توزین و در هاون چینی به خوبی ساییده شدند. مقداری بافر با pH ۶/۸ به نمونه داخل هاون اضافه شد. سپس به بالن حجمی ۱۰۰ میلی لیتر انتقال داده شد و به حجم رسانده شد. جهت اطمینان از انحلال کامل نمونه، بالن حجمی به مدت ۱۵ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار داده شد. سپس از کاغذ صافی عبور داده شد. مقدار دارو در ۱ میلی لیتر از محلول شفاف به دست آمده با روش کروماتوگرافی UV مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی خواص مکانیکی پلت های مزالازین

این تست با استفاده از دستگاه تست مواد (Hounsfield H50KS، انگلستان) بر روی ۲۰ عدد پلت مزالازین انجام شد. سرعت حرکت بازوی افقی دستگاه ۱ میلی متر بر دقیقه و میزان Load cell ۱۰۰۰ نیوتن بود.

و سرعت چرخش سبدها در ۱۰۰ دور در دقیقه بود. میزان ۵ میلی لیتر نمونه از محیط انحلال در فواصل زمانی مشخص برداشته و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV/VIS (S2100UV، آمریکا) در طول موج ۳۳۰ نانومتر برای نمونه‌های بافری و در طول موج ۳۰۳ نانومتر برای نمونه‌های اسیدی ارزیابی شد. با توجه به نتایج به دست آمده فرمولاسیون‌هایی که توانایی حمل مقدار بیش تری از دارو به ناحیه ایلئوم و کولون را داشتند، برای ادامه کار انتخاب شدند.

#### بارگذاری استامینوفن بر روی پلت‌ها

مقدار ۱۵ میلی گرم پلی وینیل پیرولیدون (۳۰ pvpk) به تدریج به ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر در حال هم خوردن اضافه شد تا محلول شفاف حاصل شود. سپس مقدار ۱۵۰ گرم استامینوفن به این محلول اضافه گردید. مقدار ۴۰ گرم پلت با فرمولاسیون منتخب (فرمولاسیون F2 و فرمولاسیون F4) به دستگاه روکش دهی بستر سیال (GlattHaltigen-Uniglat، آلمان) منتقل شده و تحت شرایط خاص (دمای هوای ورودی ۶۰ درجه سانتی گراد و دمای هوای خروجی ۵۰ درجه سانتی گراد، قطر نازل ۱ میلی متر، سرعت جریان هوای ورودی ۲ بار و سرعت جریان سوسپانسیون ورودی ۵ تا ۱۰ میلی لیتر بر دقیقه) با ۱۰۰ میلی لیتر از سوسپانسیون آماده شده روکش داده شد.

تست انحلال پیوسته پلت‌های روکش شده با استامینوفن این تست برای ۶۰۰ میلی گرم پلت مزالازین روکش شده با استامینوفن با استفاده از روش ذکر شده در متن بالا انجام شد. این تست به ترتیب در محیط‌های اسید HCl با pH ۱/۲، بافر پتاسیم فسفات مونوبازیک با pH ۶/۵ به مدت ۱ ساعت، با pH ۶/۸ به مدت ۲ ساعت، با pH ۷/۲ به مدت ۱ ساعت و با pH ۸/۶ به مدت ۱۰ ساعت به صورت پیوسته انجام شد. در پایان زمان اقامت در هر محیط، سبد حاوی پلت از یک محیط خارج شده و به محیط بعدی جهت ادامه تست منتقل شد.

آنالیز UV نمونه‌های نهایی با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV (مدل S2100UV، آمریکا) انجام شد. طول موج به کار رفته برای بررسی مزالازین در محیط بافری و اسیدی به ترتیب ۳۳۰ و ۳۰۳ نانومتر، و برای بررسی استامینوفن در محیط بافری و اسیدی به ترتیب ۲۴۳ و ۲۵۶ نانومتر بود.

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی پلت‌های روکش شده با استامینوفن  
بررسی خواص مکانیکی

برای انجام این تست از روش گفته شده در تست تعیین محتوای دارویی، استفاده شد.

#### گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) پلت‌ها

این تست توسط دستگاه گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) (Mettler Toledo DSC822c، سوئیس) انجام شد. مقدار ۳ میلی گرم از نمونه‌ها ابتدا به خوبی ساییده شده و سپس به پین‌های آلومینیومی منتقل شدند. بازه دمایی مورد بررسی ۲۵ الی ۳۰۰ درجه سانتی گراد، سرعت افزایش دما ۱۰ درجه بر دقیقه و سرعت جریان گاز نیتروژن ۵۰ میلی لیتر بر دقیقه بود.

#### بررسی طیف مادون قرمز (FTIR)

این تست با استفاده از دستگاه اسپکترومتر FT-IR (Thermo Nicolet-avarat 370، آمریکا) انجام شد. ابتدا قرص پتاسیم برماید (KBr) از نمونه مورد نظر ساخته شد و سپس در محدوده  $450 \text{ cm}^{-1}$  الی  $4000 \text{ cm}^{-1}$  مورد بررسی قرار گرفت.

#### آنالیز تصویری پلت‌ها با میکروسکوپ الکترونی (SEM)

این آنالیز برای پلت‌های F2 و F4، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F2، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F4، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F2 که با استامینوفن روکش داده شد، برش عرضی

ورود به کولون باعث آزادسازی دارو می‌شود (۲۴). سیستم‌های وابسته به زمان داروی خود را پس از یک تاخیر زمانی آزاد می‌کنند (۲۵). برای دستیابی به آزادسازی دارو در کولون، زمان تأخیر باید برابر با زمان لازم برای رسیدن سیستم دارویی به کولون باشد و زمان تاخیر چهار ساعته معمولاً کافی در نظر گرفته می‌شود (۲۶).

*انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط اسیدی با 1/2 pH*

بخش (الف) تصویر شماره ۱ نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط اسیدی طی ۲ ساعت نشان می‌دهد. چنانچه مشاهده می‌شود میزان آزادسازی مزالازین از همه فرمولاسیون‌های در این محیط کم‌تر از ۱۰ درصد می‌باشد. با توجه به این که هدف مطالعه حاضر از روکش دهی پلت‌ها با اودراژیت عدم آزادسازی دارو در قسمت بالای دستگاه گوارش و پیوسته رهش کردن آن است، می‌توان نتیجه گرفت که نتایج مطلوب است.

*انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط بافر با 6/5 pH*

بخش (ب) تصویر شماره ۱، نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط بافر فسفات با pH معادل 6/5 (مشابه بخش دئودنوم روده کوچک) طی ۱۰ ساعت نشان می‌دهد. در این تست نیز پلت‌های مزالازین با فرمولاسیون F1 (L100%) پس از طی ۱۰ ساعت میزان ۸۰ درصد از محتوای مزالازین را آزاد کردند. چنانچه مشاهده می‌شود با اضافه شدن میزان اودراژیت RS میزان آزادسازی مزالازین کاهش یافته است به طوری که در پلت‌های با فرمولاسیون F2 (۶۰ درصد اودراژیت L و ۴۰ درصد اودراژیت RS) میزان آزادسازی مزالازین طی ۱۰ ساعت ۲۰ درصد بوده و در پلت‌های با فرمولاسیون F3 (۲۰ درصد اودراژیت L و ۸۰ درصد اودراژیت RS) آزادی‌سازی کم‌تر از ۱ درصد بوده است. با توجه به این که در فرمولاسیون‌های وابسته به pH و زمان شروع آزادسازی دارو از ناحیه ایلتوم

پلت مزالازین با روکش F4 که با استامینوفن روکش داده شده با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی (Leo-VP1450، آلمان) انجام شد. به این منظور پلت‌ها پس از قرار داده شدن بر روی یک پایه آلومینیومی با پوششی از طلا روکش داده شدند و سپس توسط میکروسکوپ الکترونی SEM با ولتاژ ۱۰ KV با بزرگنمایی‌های ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

### بررسی خواص مکانیکی پلت‌ها

از آنجایی که پلت‌ها در نهایت روکش می‌شوند، باید علاوه بر رهش مناسب دارو خصوصیات مکانیکی مناسبی داشته باشند تا در طی فرایند روکش دهی دچار فرسایش و آسیب نشوند. میانگین سختی و الاستیک مدولوس پلت‌ها قبل از روکش دهی به ترتیب  $4/335 \pm 0/757$  نیوتن و  $814/59 \pm 253/19$  مگاپاسکال بود که نشان‌دهنده استحکام مناسب پلت‌ها برای فرایند روکش دهی است.

### تست تعیین محتوای دارویی

مشاهده شد که میزان  $48/105 \pm 1/632$  میلی‌گرم از داروی مزالازین در بیج ۱۰۰ گرمی پلت تولید شده وجود دارد. با توجه به فرمولاسیون، ۵۰ درصد از وزن هر بیج تولید شده مربوط به داروی مزالازین است. لذا یکنواختی محتوای دارویی در بیج‌های ساخته شده برقرار بود. نتایج تست تعیین محتوای مزالازین و استامینوفن در پلت‌های نهایی در جدول شماره ۲ قابل مشاهده است.

جدول شماره ۲: نتایج تست تعیین محتوای دارویی

مقدار مزالازین (mg)		مقدار استامینوفن (mg)	
F4	F2	F4	F2
197±1/9	195/23±3/37	196/5±1/8	198/7±2/6

### تست انحلال پلت‌های روکش شده با اودراژیت

سیستم دارورسانی هدفمند به کولون باید از انتشار دارو در معده و روده کوچک جلوگیری کند و پس از

فرمولاسیون‌های F5 و F6 مطلوب نیستند زیرا بخش اعظمی از داروی خود را در ناحیه‌ی ژژنوم (pH ۶/۸ و مدت زمان اقامت ۲ ساعت) آزاد می‌کنند.

*انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط بافر با pH ۷/۲*  
 مطابق تصویر شماره ۱، با افزایش اودراژیت RS به میزان ۴۰ درصد (فرمولاسیون F2) روند آزادسازی کندتر از پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون F۱ خواهد بود. هم‌چنین با افزایش مقدار اودراژیت RS تا ۸۰ درصد (فرمولاسیون F3) میزان آزادسازی دارو به ۵ درصد طی ۱۰ ساعت کاهش می‌یابد. در فرمولاسیون با روکش ۱۰۰ درصد از اودراژیت L (F1) حدود ۷۰ درصد از دارو در محیط مشابه ایلثوم (pH ۷/۲) آزاد شده و بنابراین دارو به میزان کافی به کولون نمی‌رسد. اما فرمولاسیون با روکش ۶۰ درصد از اودراژیت L و ۴۰ درصد از اودراژیت RS (F2) فقط ۲۶/۶ درصد از دارو را طی ۱ ساعت در ایلثوم آزاد می‌کند و باقی دارو به‌طور پیوسته در طول کولون آزاد می‌شود. بنابراین این فرمولاسیون گزینه مناسبی برای دارو رسانی به ناحیه کولون خواهد بود. فرمولاسیون‌های F4، F5 و F6 در محیط انحلال pH ۷/۲ طی ۷ ساعت تمام محتوای دارویی خود را آزاد کردند. هر چند فرایند آزادسازی دارو از فرمولاسیون F4 آهسته‌تر بوده است. از آن‌جا که فرمولاسیون F4 بر خلاف فرمولاسیون‌های F5 و F6 قبل از رسیدن به ناحیه ایلثوم آزادسازی چندانی ندارد، به نظر می‌رسد این فرمولاسیون نیز می‌تواند گزینه مناسبی برای دارو رسانی به ناحیه کولون باشد.

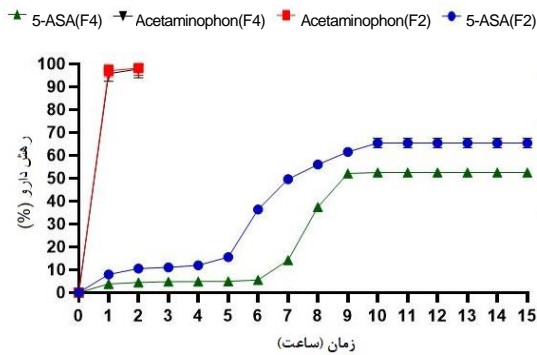
*تست انحلال پیوسته پلت‌های روکش شده با استامینوفن*  
 تصویر شماره ۲، پروفایل رهش دو داروی استامینوفن و مزالازین را در تست انحلال پیوسته به ترتیب برای فرمولاسیون F2 و F4 نشان می‌دهد. استامینوفن بعد از ۲ ساعت در pH ۱/۲ به طور کامل در محیط انحلال اسیدی از هر دو فرمولاسیون آزاد شد. پلت‌های فرمولاسیون F2 آزاد سازی دارو را به صورت پیوسته از

مطلوب است، لذا به نظر می‌رسد فرمولاسیون F1 برای این منظور مناسب نیست. در محیط انحلال با pH ۶/۵ به مدت ۱۰ ساعت، پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون F4 و F5 هیچ‌گونه رهاسازی دارو را نشان ندادند. با توجه به این که اودراژیت S100 در pH بالای ۷ شروع به حل شدن می‌کند، به نظر می‌رسد با افزودن تا ۷۰ درصد اودراژیت L100 به آن نیز هنوز قادر به انحلال در pH ۶/۵ نیست. از آن‌جایی که هدف از روکش دهی پلت با پلیمر اودراژیت وابسته به pH آزاد سازی دارو از ناحیه ایلثوم (pH ۷/۲) است لذا عدم آزاد سازی دارو از پلت‌ها در محیط بافر پتاسیم فسفات با pH ۶/۵ مطلوب است.

*انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط بافر با pH ۶/۸*  
 بخش (ج) تصویر شماره ۱، نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت نشان می‌دهد. هر چند افزایش ۴۰ درصد اودراژیت RS به L100 (فرمولاسیون F2) باعث کند شدن فرآیند آزادسازی دارو در pH ۶/۸ نسبت به فرمولاسیون حاوی ۱۰۰ درصد اودراژیت L100 (F1) خواهد شد، با این حال بعد از ۴ ساعت ۱۰۰ درصد دارو آزاد می‌شود. افزایش مقدار اودراژیت RS تا ۸۰ درصد (فرمولاسیون F3) باعث شد آزاد سازی دارو آنقدر کند شود که رهش دارو در محیط مشابه کولون (pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت) به صورت کامل نباشد.

تصویر شماره ۱، نشان می‌دهد که آزاد سازی دارو از پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون روکش دهی F4 (S100%) در pH ۶/۸ تقریباً نزدیک صفر است. با افزایش اودراژیت L به میزان ۵۰ و ۷۵ درصد در فرمولاسیون روکش دهی، رهش دارو از پلت به میزان قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند به طوری که پلت‌های روکش شده با این دو فرمولاسیون (F5 و F6) طی ۲ ساعت حدود ۶۰ درصد از دارو را در این محیط آزاد می‌کنند. با توجه به این که هدف مطالعه حاضر آزادسازی دارو از ناحیه ایلثوم (pH ۷/۲) می‌باشد

ابتدای روده کوچک شروع می کنند و پس از رسیدن به pH ۷/۲ میزان رهش دارو افزایش یافته و پس از آن در طی کولون به صورت پیوسته ادامه می یابد. اما پلت های فرمولاسیون F4 تا قبل از رسیدن پلت به ناحیه ای ایلئوم رهشی از دارو ندارند و به محض رسیدن به این pH دارو را به صورت ناگهانی آزاد می کنند. از آنجایی که هدف مطالعه حاضر آزادسازی به صورت پیوسته است لذا فرمولاسیون F2 گزینه مناسب تری برای دارورسانی به کولون به نظر می رسد.



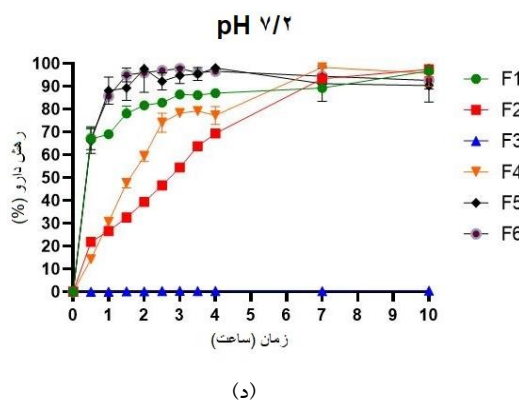
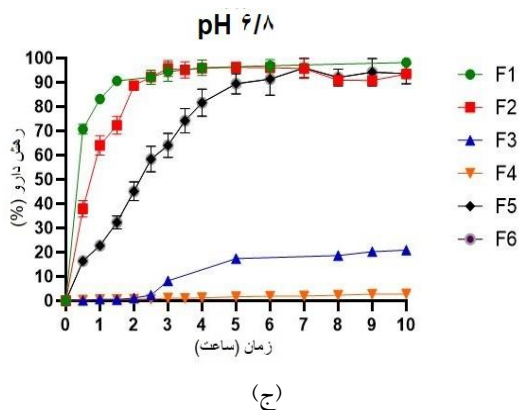
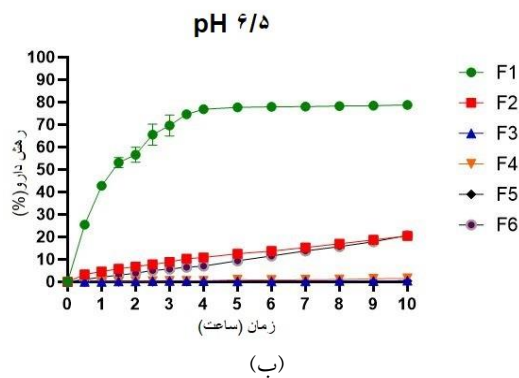
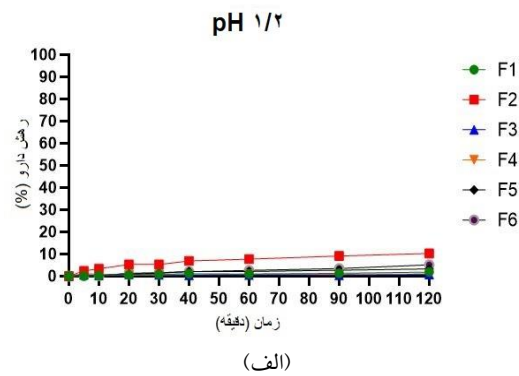
تصویر شماره ۲: نمودار تست انحلال پیوسته پلت های مزالازین روکش شده با اودراژیت و استامینوفن (n=۶)

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی پلت های مزالازین روکش شده با استامینوفن  
بررسی خواص مکانیکی

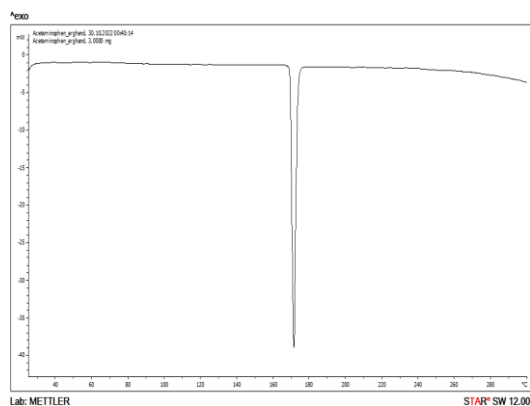
میانگین سختی و الاستیک مدولوس پلت ها بعد از روکش دهی با اودراژیت و استامینوفن برای فرمولاسیون F2 به ترتیب  $9/267 \pm 0/266$  نیوتن و  $1302 \pm 253$  مگاپاسکال و برای فرمولاسیون F4 به ترتیب  $8/118 \pm 0/193$  نیوتن و  $1293 \pm 249$  مگاپاسکال بود. افزایش این مقادیر نسبت به پلت روکش نشده با توجه به قرارگیری لایه روکشی در سطح پلت ها بدیهی می باشد.

#### گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) پلت ها

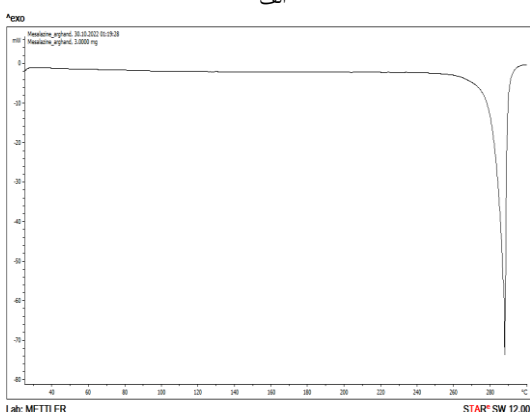
نتایج تست DSC از نمونه های مختلف در تصویر شماره ۳ قسمت الف تا د نشان داده شده است.



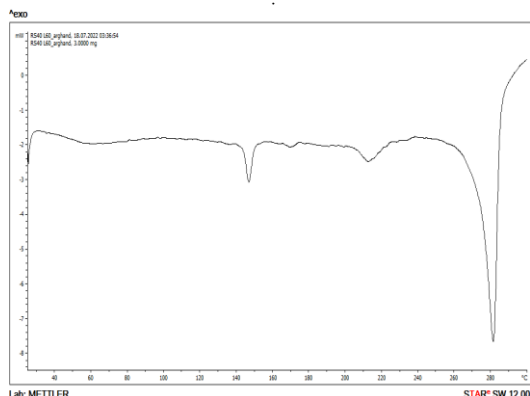
تصویر شماره ۱: نمودار رهش مزالازین از پلت های مزالازین روکش شده با اودراژیت در (الف) pH ۷/۲ (ب) pH ۶/۵ (ج) pH ۶/۸ (د) pH ۷/۲ (n=۶)



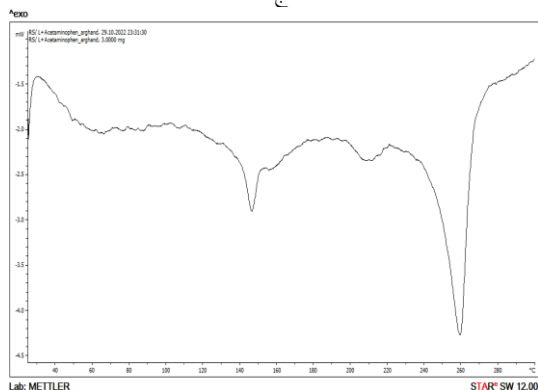
الف



ب



ج



د

تصویر شماره ۳: ترموگرام DSC مربوط به الف) پودر استامینوفن  
 ب) پودر مزالازین ج) فرمولاسیون F2 روکش شده با استامینوفن  
 د) فرمولاسیون F4 روکش شده با استامینوفن

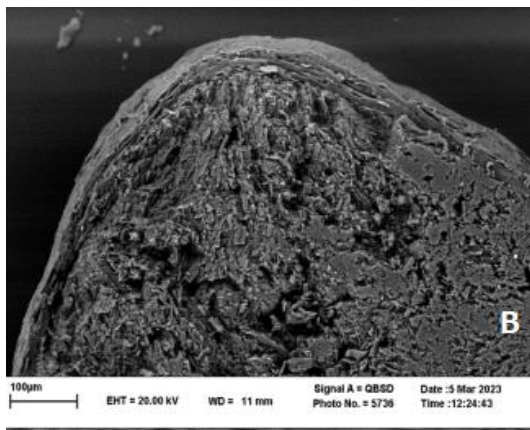
در ترموگرام پودر استامینوفن (بخش الف) یک پیک تیز در  $169^{\circ}\text{C}$  مشاهده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب دارو است (۲۷). در ترموگرام پودر مزالازین یک پیک تیز در  $283^{\circ}\text{C}$  مشاهده می‌شود (بخش ب) که مربوط به نقطه ذوب مزالازین است (۲۸). وجود پیک تیز مربوط به مزالازین در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون‌های F2 و F4 (بخش ج و د) مبین عدم تغییر در کریستالیتی این دارو در فرمولاسیون نهایی حاوی استامینوفن است. هرچند کاهش ارتفاع پیک مزالازین در هر دو ترموگرام را می‌توان مربوط به رقیق شدن دارو با اکسیپانت‌های موجود در فرمولاسیون دانست. انتقال پیک تیز مربوط به استامینوفن به دماهای پایین‌تر در بخش فرمولاسیون‌های نهایی روکش شده با استامینوفن می‌تواند مبین کاهش میزان کریستالیتی این دارو به دلیل تشکیل پراکندگی‌های جامد در سطح پلت باشد.

#### نتایج تست FTIR (Fourier transform infra-red)

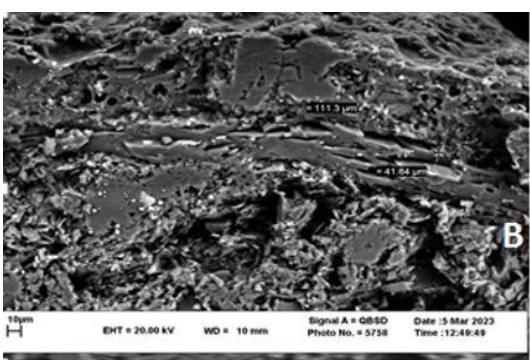
طبق تصویر شماره ۴ استامینوفن در  $1562/7$  و  $1172/9$  دارای پیک جذبی بود که به ترتیب مربوط به پیوند NH (گروه آمید II) و پیوند کششی C-O می‌باشد (۲۹). هم‌چنین پیک‌های جذبی در  $3322/5$ ،  $1653/3$ ،  $1441/6$ ،  $1369/7$ ،  $1172/9$  مشاهده شد که به ترتیب مربوط به پیوندهای OH، C=O، C=C، C=O و  $\text{CH}_3$  و C-O کششی می‌باشند (۳۰).

طیف مادون قرمز مزالازین دارای چندین پیک جذبی در  $1793/6$  (مربوط به گروه کربوکسیلیک اسید) و در  $1661$  (مربوط به پیوند کششی NH)، پیک جذبی در  $1453$  (مربوط به پیوند کششی C-C در حلقه فیل) و پیک جذبی در  $1131/2$  (مربوط به پیوند کششی CO) بود (۳۱). مشاهده شد که پیک‌های مربوط به مزالازین و استامینوفن، مجدداً در فرمولاسیون‌های نهایی مشاهده شدند، لذا بین داروها و اجزای فرمولاسیون تداخلی مشاهده نشد.

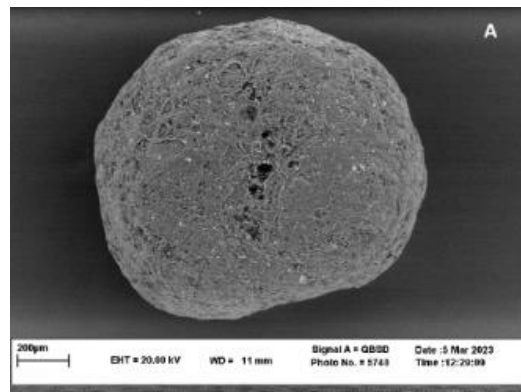




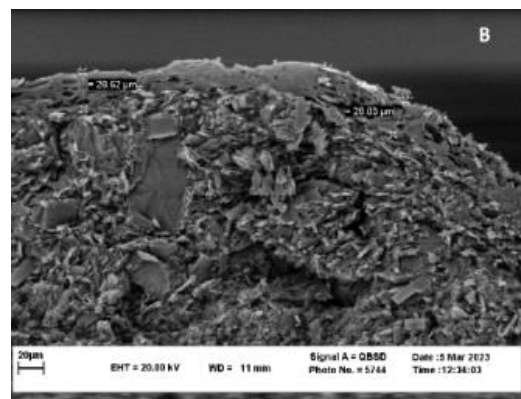
هـ



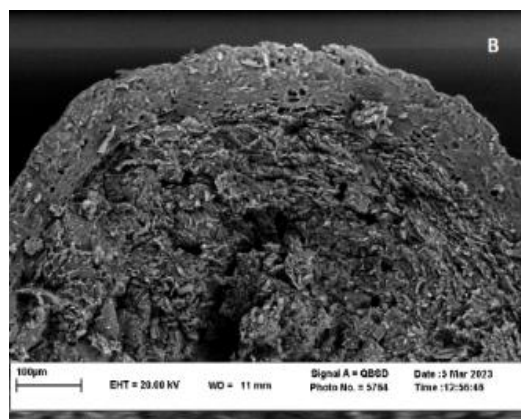
و



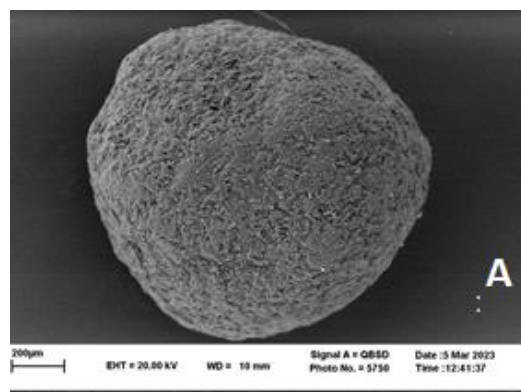
الف



ب



ج



د

تصویر شماره ۵: تصویر SEM (الف) فرمولاسیون F2 با بزرگ نمایی ۲۰۰ (ب) سطح مقطع فرمولاسیون F2 با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ (ج) سطح مقطع فرمولاسیون F2 روکش شده با استامینوفن با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ (د) فرمولاسیون F4 با بزرگ نمایی ۲۰۰ (هـ) سطح مقطع فرمولاسیون F4 با بزرگ نمایی ۵۰۰ (و) سطح مقطع فرمولاسیون F4 روکش شده با استامینوفن با بزرگ نمایی ۵۰۰

### بحث

بیماری التهابی روده (IBD) گروهی از بیماری‌های التهابی مزمن است که شامل دو زیرمجموعه بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌باشد (۳۳،۳۲). هم‌چنین بسیاری از بیماران مبتلا به IBD درگیر آرتрит می‌شوند (۳۴).

مزالازین در بیماری التهابی روده به‌عنوان خط اول درمان استفاده می‌شود (۳۵). یک سیستم دارو رسانی بهینه برای کنترل آزادسازی دارو، می‌تواند دارورسانی پایداری را در روده بزرگ فراهم کند (۳۶). فرمولاسیون‌های خوراکی معمول مزالازین با توجه به نیاز به دوزهای متعدد قابلیت پذیرش کم‌تری برای بیماران دارند (۳۷). در مقاله‌ای پلت‌های

دارو روی سطح پلت با ایجاد مساحت سطحی بیش تر و افزایش سرعت انحلال سبب اثربخشی سریع تر و افزایش فراهمی زیستی داروی روکش شده می شود (۳۸). با توجه به این که اثر بخشی سریع دارو در کاهش درد مطلوب خواهد بود، در این مطالعه داروی استامینوفن بر روی پلت های روکش شده مزالازین بارگیری شد.

پلت های روکش شده با فرمولاسیون روکشی حاوی ۴۰ درصد اودراژیت RS و ۶۰ درصد اودراژیت L، و پلت های روکش شده با فرمولاسیون حاوی ۱۰۰ درصد اودراژیت S، توانایی بیش تری در دارورسانی به ناحیه کولون دارند. هر چند رهش دارو از سیستم های حاوی روکش تلفیقی یکنواخت تر از سیستم های وابسته به pH بود. نتایج تست انحلال پیوسته فرمولاسیون های نهایی نشان می دهد که این فرمولاسیون ها توانایی آزادسازی کل استامینوفن بارگذاری شده در فرمولاسیون را در معده طی ۲ ساعت دارند درحالی که از محتوای مزالازین خود در این مدت محافظت می کنند و بخش عظیمی از داروی مزالازین را به ناحیه کولون خواهند رساند. بنابراین به نظر می رسد این فرمولاسیون ها می توانند دو دارو را به طور هم زمان به بخش های مختلف دستگاه گوارش برسانند.

روکش شده برای دارورسانی به کولون بررسی شدند. نتایج این مطالعه مزایای پلت ها را نظیر تبدیل شدن به تعدادی زیر واحد مستقل بعد مصرف، تاثیر پذیری کم تر از شرایط فیزیولوژیک و آزادسازی کامل دارو را نشان داد (۳۸). در مقاله ای دیگر نیز اثر بخشی مناسبی از پلت های مزالازین نشان داده شد (۳۹). در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که استامینوفن اغلب در آرتريت مؤثر بوده و می تواند به عنوان درمان اولیه استفاده شود (۴۰).

در مطالعه حاضر به منظور دارورسانی هم زمان مزالازین به ناحیه کولون و استامینوفن به معده در یک شکل دارویی، از پلیمرهای وابسته به زمان (اودراژیت RS) و pH (اودراژیت S و L) استفاده شد.

از جمله اودراژیت های وابسته به pH اودراژیت L می باشد که در pH بیش تر از ۶ حل می شود و می تواند به تنهایی یا در ترکیب با سایر انواع اودراژیت در سیستم های وابسته به pH مورد استفاده قرار گیرد. از جمله اودراژیت های وابسته به زمان اودراژیت RS است. آزادسازی دارو از اشکال دارویی فرموله شده با اودراژیت RS مستقل از pH و به یونیزاسیون گروه های آمونیوم چهار ظرفیتی مرتبط است (۴۱، ۴۲).

مطابق مطالعه Palugan و همکاران روکش دادن

## References

1. Singh N, Bernstein CN, JUEgj. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. United European Gastroenterol J 2022; 10(10): 1047-1053. PMID: 36262056.
2. Lee M, Chang EBJG. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome searching the crime scene for clues Gastroenterology 2021; 160(2): 524-537. PMID: 33253681.
3. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory bowel disease. Primary Care: Clinics in Office Practice 2023; 50(3): 411-427.
4. Veloso PM, Machado R, Nobre CJEJo P, Biopharmaceutics. Mesalazine and inflammatory bowel disease-From well-established therapies to progress beyond the state of the art. Eur J Pharm Biopharm 2021; 167: 89-103. PMID: 34329709.
5. Junior AG, de Araújo JTC, Duarte JL, Silvestre ALP, Di Filippo LD, Chorilli MJCMC. polymeric systems for colon-specific Mesalazine delivery in the intestinal bowel diseases management. Curr Med Chem 2023; 30(12): 1351-1367. PMID: 35796458.

6. Sardo HS, Saremnejad F, Bagheri S, Akhgari A, Garekani HA, Sadeghi FJIJoP. A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. *Int J Pharm* 2019; 558: 367-379. PMID: 30664993.
7. Annese VJSjom, sciences m. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci* 2019; 7(2): 66-73. PMID: 31080385.
8. Greuter T, Vavricka SRJErög, hepatology. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease- epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(4): 307-317. PMID: 30791773.
9. Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, Ganz M, Rasquinha V, Duarte RJJocr. Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. *J Cannabis Res* 2022; 4(1): 47. PMID: 35999581.
10. Naeem M, Awan UA, Subhan F, Cao J, Hlaing SP, Lee J, et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions. *Arch Pharm Res* 2020; 43(1): 153-169. PMID: 31989477.
11. Teruel AH, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Merino V, Marcos MD, Sancenon F, et al. new insights of oral colonic drug delivery systems for inflammatory bowel disease therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6502. PMID: 32899548.
12. Arjun S, Kulhari U, Padakanti AP, Sahu BD, Chella NJJoDT. Colon-targeted delivery of niclosamide from solid dispersion employing a pH-dependent polymer via hotmelt extrusion for the treatment of ulcerative colitis in mice. *J Drug Target* 2024; 32(2): 186-199. PMID: 38133596.
13. Sardou HS, Akhgari A, Mohammadpour AH, Namdar AB, Kamali H, Jafarian AH, et al. Optimization study of combined enteric and time-dependent polymethacrylates as a coating for colon targeted delivery of 5-ASA pellets in rats with ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci* 2022; 168: 106072. PMID: 34774715.
14. Vani GS, Kiranmai C, Latha BH, Padmalatha KJAJoP, Technology. A review on osmotic drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Technology* 2023; 13(1): 70-76.
15. Hanmantrao M, Chaterjee S, Kumar R, Vishwas S, Harish V, Porwal O, et al. Development of guar gum-pectin-based colon targeted solid self-nanoemulsifying drug delivery system of xanthohumol. *Pharmaceutics* 2022; 14(11): 2384. PMID: 36365203.
16. Nie X, Wang B, Hu R, Lu W, Chen J, Liu S, et al. Development and evaluation of controlled and simultaneous release of compound Danshen based on a novel colon-specific osmotic pump capsule. *AAPS Pharm Sci Tech* 2020; 21(2): 38. PMID: 31897797.
17. Kamguyan K, Kjeldsen RB, Moghaddam SZ, Nielsen MR, Thormann E, Zór K, et al. Bioadhesive tannic-acid-functionalized zein coating achieves engineered colonic delivery of ibd therapeutics via reservoir microdevices. *Pharmaceutics* 2022; 14(11): 2536. PMID: 36432727.
18. Kotla NG, Singh R, Baby BV, Rasala S, Rasool J, Hynes SO, et al. Inflammation-specific targeted carriers for local drug delivery to inflammatory bowel disease. *Biomaterials* 2022; 281: 121364. PMID: 35066288.
19. Zhao X-b, Ha W, Gao K, Shi Y-pJAC. Precisely traceable drug delivery of azoreductase-responsive prodrug for colon targeting via multimodal imaging. *Anal Chem* 2020; 92(13): 9039-9047. PMID: 32501673.
20. Kumar S, Sharma B, Bhardwaj TR, Singh RKJA-CAiMC. Design, synthesis and studies on novel polymeric prodrugs of erlotinib for colon drug delivery. *Anticancer Agents Med Chem* 2021; 21(3): 383-392. PMID: 32781967.

21. Bukhovets AV, Fotaki N, Khutoryanskiy VV, Moustafine RIJP. Interpolymer complexes of Eudragit® copolymers as novel carriers for colon-specific drug delivery. *Polymers (Basel)* 2020; 12(7): 1459. PMID: 32629765.
22. Kállai-Szabó N, Lengyel M, Farkas D, Barna ÁT, Fleck C, Basa B, et al. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. *Pharmaceutics* 2022; 14(6): 1299. PMID: 35745872.
23. Desai N, Momin MJDD, Research T. Colon targeted bioadhesive pellets of curcumin and cyclosporine for improved management of inflammatory bowel disease. *Drug Deliv Transl Res* 2020; 10: 1288-1301. PMID: 32277353.
24. Jasra K, Singh A, Painuly N, Singh Kjn. Colon Targeted Drug Delivery System: A Systemic Review. *Neuroquantology* 2022; 20(12): 84-94.
25. Tian J, Xu R, Wang H, Guan Y, Zhang YJMS, C E. Precise and tunable time-controlled drug release system using layer-by-layer films as erodible coatings. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2020; 116: 111244. PMID: 32806253.
26. Gazzaniga A, Moutaharrik S, Filippin I, Foppoli A, Palugan L, Maroni A, et al. Time-based formulation strategies for colon drug delivery. *Pharmaceutics* 2022; 14(12): 2762. PMID: 36559256.
27. De Oliveira G, Feitosa A, Loureiro K, Fernandes A, Souto E, Severino PJSPJ. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. *Saudi Pharm J* 2017; 25(1): 99-103. PMID: 28223869.
28. Cesar AL, Abrantes FA, Farah L, Castilho RO, Cardoso V, Fernandes SO, et al. New mesalamine polymeric conjugate for controlled release: Preparation, characterization and biodistribution study. *Eur J Pharm Sci* 2018; 111: 57-64. PMID: 28958891.
29. Zapata F, López-Fernández A, Ortega-Ojeda F, Quintanilla G, García-Ruiz C, Montalvo GJJoce. Introducing ATR-FTIR spectroscopy through analysis of acetaminophen drugs: Practical lessons for interdisciplinary and progressive learning for undergraduate students. *J Chem Educ* 2021; 98(8): 2675-2686. PMID: 35281766.
30. Habiba U, Alam A, Rahman S, Shamim S, Piya Aa. IR spectra of paracetamol. *Bangladesh J Sci Ind Res* 2021; 56(4): 255-262.
31. Seifirad S, Karami H, Shahsavari S, Mirabasi F, Dorkoosh F. Design and characterization of mesalamine loaded nanoparticles for controlled delivery system. *Nanomedicine Research Journal* 2016; 1(2): 97-106.
32. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(1): 17-30. PMID: 31648971.
33. Varshosaz J, Ahmadi F, Emami J, Tavakoli N, Minaiyan M, Mahzouni P, et al. Colon delivery of budesonide using solid dispersion in dextran for the treatment and secondary prevention of ulcerative colitis in rat. *Int J Prev Med* 2010; 1(2): 115-123. PMID: 21566772.
34. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20(1): 192. PMID: 32552882.
35. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in

- ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1597-1609. PMID: 29722441.
36. Mehdi-alamdarlou S, Mozafari N, Daneshamooz S, Ashrafi H. Preparation and in vitro evaluation of controlled release granules of mesalazine for colon targeted drug delivery system. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 2022; 8(1): 37-42.
37. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol* 2010; 24(2): 127-133. PMID: 20151072.
38. Palugan L, Cerea M, Zema L, Gazzaniga A, Maroni A. Coated pellets for oral colon delivery. *J Drug Deliv Technol* 2015; 25: 1-15.
39. Avijeet JZ, Rajendra KS. Formulation and Characterization of Colon Targeted Mesalamine Pellets. *Asian J Pharm Res* 2024; 14(2): 107-113.
40. Wegman A, van der WINDT D, van Tulder M, Stalman W, de VRIES TJJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 344-354. PMID: 14760807.
41. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(2): 113-123. PMID: 22390554.
42. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(1): 131-149. PMID: 23102011.